

HEPATITIS EPIDEMICA IM KINDESALTER

von

FARANGUISSE MADJIDI, geb.SAMII

1965.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. U.Köttgen)

HEPATITIS EPIDEMICA IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der

Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

FARANGIOSSE MADJIDI, geb.SAMII

aus Teheran/Iran

1965



Dekan: Professor Dr. K. Thomsen

Referent: Professor Dr. F. Graser

Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Geschichte	1
Epidemiologie, Altersverteilung	2
Ätiologie	7
Krankheitsbild und Verlauf	8
Laboratoriumsuntersuchungen bei Hepatitis epidemica	13
Säuglingshepatitis	22
Riesenzellenhepatitis	24
Die hämatogene Hepatitis	26
Differentialdiagnose	27
Therapie und Prophylaxe	28
Prognose und Spätfolge der Hepatitis epidemica	32
Akute gelbe Leberatrophie	33
Besprechung	35
Literaturverzeichnis	37

GESCHICHTE

Die ersten Berichte über eine epidemische Gelbsucht in Mitteleuropa stammen vom Heiligen BONIFAZIUS aus dem Jahre 751 n. Chr. Im 17. und 18. Jahrhundert wurde mehrfach über eine epidemische Gelbsuchterkrankung berichtet, die vor allem als Soldatenerkrankung Bedeutung hatte. CLEGHORN berichtete 1745 erstmalig über eine größere Epidemie auf Minorka. Von HENNIG, der die Krankheit als Infektionsikterus bezeichnete, wurden 1890 schon 80 europäische und 16 außereuropäische Epidemien zusammengestellt.

Der Begriff der Hepatitis epidemica wurde 1919 von LINDSTEDT geprägt. Die infektiöse Natur der Erkrankung wurde 1937 durch Übertragungsversuche auf Schweine von ANDERSEN und TULINIUS wahrscheinlich gemacht, die allerdings von anderer Seite nicht bestätigt wurden. Übertragungsversuche auf die üblichen Laboratoriumstiere führten in der Folgezeit zu keinen sicher verwertbaren Resultaten.

1942 wurde dann von SIEDE und MEDING, in einer späteren Arbeit von SIEDE und LUTZ (1943), der biologische Nachweis erbracht, daß es sich bei der Hepatitis epidemica um eine Viruserkrankung handeln muß. Sie isolierten aus der Duodenalgalle Hepatitiskranker ein bakterienreiche Filter passierendes Agens, das bei Überimpfung auf Hühnerembryonen diese in bis zu 8 Passagen zum Absterben brachte. In den Embryonen, die nach der Impfung nicht starben, fanden sich histologisch in Leber und Milz Veränderungen, die denen in der Leber hepatitiskranker Menschen ähnlich waren.

Die Übertragbarkeit des Ansteckungsstoffes der Hepatitis epidemica auf Hühnerembryonen wurde von einer Reihe weiterer Autoren bestätigt. Über positive Übertragungsversuche auf den Menschen berichten VOEGT (1942) und ESSEN und LEMBKE (1949). Der filtrierte, bakterienfreie Duodenalsaft von Hepatitiskranken wurde peroral an Freiwillige verabreicht und bei ihnen auf diese Weise die Krankheit erzeugt.

Das infektiöse Agens wurde 1943 von CAMERON im Blut und 1944 von Mc-CALLUM und BRADLEY im Stuhl während des akuten Stadiums der Krankheit nachgewiesen. Es konnte nach Filtration durch bakterienreiche Filter im Reiherversuch auf Menschen übertragen werden. Bei einer Epidemie im Sommer 1944 in einem Jugendlager in der Nähe von Philadelphia haben NEEFE und STOKES Forschungen über Hepatitis epidemica gemacht. Sie haben Stuhl, Urin, Blutserum, Rachenwasser, Brunnenwasser und Zerreibungen von Fliegen aus dem Lager auf hepatitiserzeugende Wirkung geprüft.

Seit 1945 durchgeführte ausgedehnte Untersuchungsreihen durch zahlreiche Autoren bestätigen die früheren Beobachtungen.

EPIDEMIOLOGIE

Nach den Kriterien DE RUDDERS gehört die Hepatitis epidemica in den Kreis der Zivilisationsseuchen. Damit wird ihr epidemiologisches Verhalten von der Art der Übertragung, von der Exposition einer Bevölkerungsgruppe und von der Disposition des Empfängers bestimmt.

In normalen Zeiten wurde die Hepatitis epidemica als eine Kinderkrankheit bezeichnet. M.B.JUNGEL berichtet in seinem Buch über die Hepatitis epidemica (sogenannter Ikterus catarrhalis) im Kindesalter über Publikationen von Epidemien gutartiger Gelbsucht, vor allem im Kindesalter, aus der Mitte des vorigen Jahrhunderts. Seit dieser Zeit wurden immer wieder aus den verschiedensten Ländern Berichte über kleinere und größere Epidemien veröffentlicht, die besonders Kleinkinder und Schulkinder betrafen, in Heimen, Kindergärten und Schulen, aber auch in Siedlungen und einzelnen Ortschaften explosionsartig auftraten und nach der anscheinend fast vollständigen Durchseuchung der Bevölkerung wieder versiegten.

Während des ersten und zweiten Weltkrieges erkrankten an allen Fronten große Menschenmassen. So schätzt GUTZEIT Ende 1941 die Zahl der in den ersten drei Kriegsjahren allein in der deutschen Armee erkrankten Soldaten auf 5 bis 6 Millionen. GUTZEIT spricht von einer wellenförmigen Krankheitshäufung in den letzten fünfzig Jahren - für Deutschland mit einem Morbiditätsgipfel um die Zeit des ersten Weltkriegs, einem Absinken der Erkrankungen ab 1922 und ab 1940 wieder einem Anstieg. Einem Vortrag von H.KALK ist zu entnehmen, daß nach der letzten großen Epidemie in Deutschland in der Zeit zwischen 1939 und 1950 in den letzten drei Jahren wieder eine erschreckende Zunahme von Erkrankungen an Hepatitis epidemica in Osteuropa, aber auch in Deutschland festgestellt werden mußte.

Nach Ansicht DE RUDDERS und WEISSES führen die Zeiten der Bevölkerungsbe-
wegung mit der damit obligat verbundenen Massierung zu einer erhöhten Ex-
position aller Altersklassen. Die Folge davon ist eine Präzession des durch-
schnittlichen Erkrankungsalters. Die Hepatitis epidemica kann sporadisch in
einzelnen Familien und endemisch auftreten, um plötzlich epidemischen Cha-
rakter anzunehmen. Nach vielen Statistiken treten in den Monaten Oktober

bis März die meisten Erkrankungen auf. Die Übertragung erfolgt durch Kontakt und Schmierinfektion von Mensch zu Mensch, und zwar schon in der prä-ikterischen Krankheitsphase.

Aus den Versuchen von NEEFE und STOKES sei angegeben, daß die Infektion vorwiegend auf oralem Wege zustande kommt. Als Infektionsquelle sind die Stuhlausscheidungen infizierter Personen zu betrachten. Rachenwasser und Urin der Erkrankten verursachten im Experiment keine Erkrankung. Die Infektion scheint besonders leicht durch fäkal verunreinigtes Trinkwasser übertragen zu werden, leichter als durch Kontakt von Mensch zu Mensch. Dafür mögen zwei Beispiele angeführt werden:

Im Jahre 1954 erkrankten in einem Bergdorf in Thüringen, das in einem Taleinschnitt liegt, plötzlich 90 von 279 Schülern. Das Schulgebäude liegt tiefer als die Dorfstraße, unter der die Kanalisation verläuft. Die Schule wird durch einen eigenen Seitenstrang der Wasserleitung versorgt. Die Erkrankungsfälle traten einige Wochen, nachdem die Kanalisation auf der Straße in Höhe des Schulgebäudes aufgerissen worden war, auf. Erkrankungen unter den übrigen Bewohnern der Ortschaft traten nicht auf. Ein Einbruch von Abwasser in den Trinkwasserstrang, an dem die Schule liegt, konnte bakteriologisch nachgewiesen werden.

Das zweite Beispiel ist mit der Hepatitisausbreitung im Jahre 1958 in einem Ort in der weiteren Umgebung Berlins gegeben. Ein Teil des Dorfes ist an die zentrale Trinkwasserversorgung angeschlossen. Innerhalb eines Monats kam es in dem Dorf zu 127 Erkrankungen an Hepatitis epidemica. Es fiel auf, daß die Erkrankungen ausnahmslos in jenem Ortsteil auftraten, der vom Wasserwerk versorgt wird. In dem Ortsteil, in dem die Bevölkerung das Trinkwasser eigenen Brunnen entnahm, wurden keine Fälle festgestellt. Nachforschungen über die Ursache der Trinkwasserverunreinigung erbrachten den Hinweis, daß einige Zeit vor der Epidemie Schläuche, die zur Ausleerung von Jauchegruben benutzt worden waren, zum Durchspülen an Hydranten des Trinkwassernetzes angeschlossen worden waren. Dadurch ist es zu einer Verunreinigung des Trinkwasserleitungsnetzes gekommen.

Es liegen eine Reihe von Beobachtungen über Epidemien mit auffallend hoher Mortalität vor, eine Tatsache, die nicht nur auf veränderte Resistenzverhältnisse, sondern auch auf Änderungen in der Virulenz des Erregers zurückgeführt wird. Besonders auffällig war eine 1946 in Basel aufgetretene Epidemie mit 20% Letalität und einer Morbidität von 2,44% auf 10 000 Lebende, die auf Basel und Umgebung beschränkt blieb, während in der übrigen Schweiz

nichts Ähnliches beobachtet wurde. Bei der Malignität der Epidemie wurde sogar an die Möglichkeit einer besonderen Virusart gedacht.

KING, PERRY, PARSONS und FREEMAN stellen die Hypothese eines konstitutionellen Momentes anhand einer Beobachtung auf, bei der Mutter und Sohn mit derselben Verlaufsform einer Hepatitis erkrankten. Sie halten es für möglich, daß bei menschen Menschen ein primärer Leberschaden eine abnorme Autoantikörperbildung auslösen könne, die sekundär eine fortschreitende Leberschädigung nach sich zieht.

Ein Fortschritt zur Aufklärung der Epidemiologie der Hepatitis ist mit dem Hepatitis-Hauttest möglich: Mit Hepatitis-Virus infizierte und mit Ultraviolettlicht bestrahlte Amnionflüssigkeit von Hühnerembryonen wird als Hauttest-Antigen benutzt: 0,1 ccm wird intracutan in den Unterarm gespritzt. Der Test wird als positiv bezeichnet, wenn nach 24 und 36 Stunden ein Erythem von mindestens 10 mm Durchmesser besteht. Nach Untersuchungen von DRAKE und Mitarbeitern fällt der Test bei 95,3% aller Patienten, die eine klinisch bekannte Hepatitis durchgemacht haben, positiv aus; bei denen, die keine Hepatitis in der Anamnese hatten, in 45%.

CAPPS und STOKES haben berichtet, daß bei einer Heimepidemie 80% aller Kinder, die mindestens 6 Monate in der Anstalt waren, einen positiven Hauttest zeigten, obwohl nur ein sehr geringer Teil der Kinder tatsächlich klinisch erkrankt war.

Das Virus der Hepatitis epidemica läßt sich, wie STOKES an Infektionsversuchen mit Freiwilligen zeigen konnte, bei Infizierten oft unbegrenzte Zeit im Stuhl nachweisen, auch wenn der Träger klinisch völlig symptomfrei ist und auch in der Vorgeschichte war, vor allem auch, wenn keine Gelbsucht bestand und nur leichte Leberfunktionsstörungen zu finden waren. In der Regel wird die Ansteckungsfähigkeit für 2 bis 3 Wochen angenommen, doch ist gelegentlich bei Kindern das Virus noch 5 bis 6 Monate nach Beginn der Erkrankung im Stuhl gefunden worden. Neugeborene können nach transplacentarer Infektion erkranken. STOKES konnte bei einem Säugling eine transplacentare Infektion beweisen.

Die Angaben über die Häufigkeit der anikterischen Fälle einer Epidemie schwanken sehr stark. Offenbar kommt diese Form der Immunisierung gerade bei Kindern besonders häufig vor, was epidemiologisch von großer Bedeutung ist.

Die Hepatitis epidemica ist vornehmlich eine Erkrankung der Jugend, die ihre höchste Morbidität in der Altersgruppe zwischen 5 und 15 Jahren hat.

Eigene Beobachtungen:

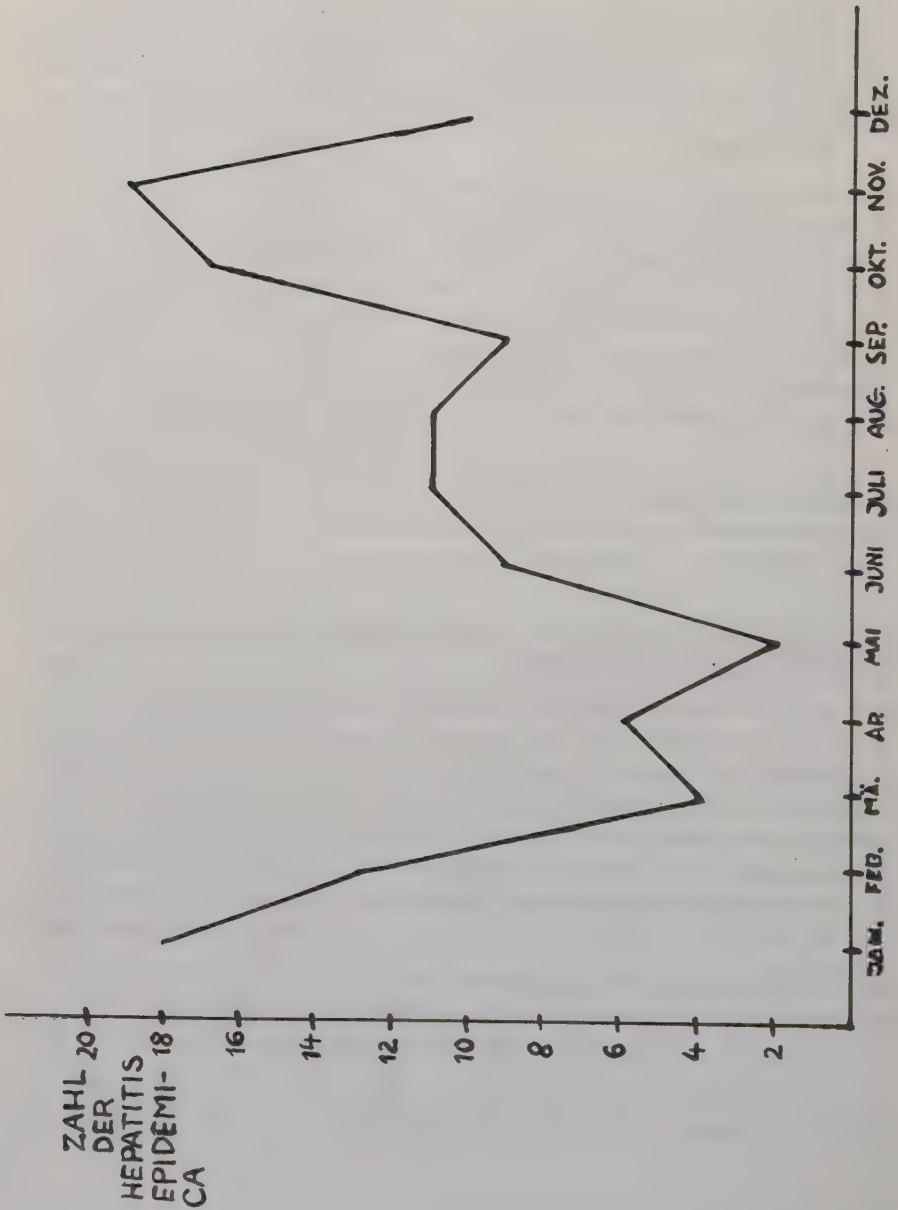
In unserer Klinik wurden von 1954 bis 1959 132 Fälle mit Hepatitis epidemica stationär behandelt. Die Patienten haben folgende Altersverteilung:

Alter	Zahl der Fälle	Alter	Zahl der Fälle
bis 6 Monate	4	7-8 Jahre	11
6-12 "	1	8-9 "	10
1-2 Jahre	6	9-10 "	9
2-3 "	6	10-11 "	10
3-4 "	6	11-12 "	9
4-5 "	21	12-13 "	2
5-6 "	15	13-14 "	1
6-7 "	20	14-15 "	1

Aus unserer Arbeit ist ersichtlich, daß die höchste Morbidität in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren liegt.

Wie aus unseren Beobachtungen hervorgeht, nimmt die Morbidität vom Juni bis zu einem höchsten Gipfel im November zu, erfährt im Dezember einen etwas verzögerten Rückgang und hat dann im Januar einen zweiten Gipfel. Gegen Ende des Sommers kommt es vornehmlich zu Erkrankungen von Schulkindern. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei die Sommerlager, in die die Infektion aus den verschiedensten Gegenden hineingetragen wird. Anders liegen die Verhältnisse bei jüngeren Kindern, die keine Sommerlager besuchen und bei denen die Häufigkeit der Fälle fast gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt ist.

Die jahreszeitliche Verteilung der stationären Hepatitis-Patienten der Universitäts-Kinderklinik Mainz 1954-1959:



Bei der Abnahme der Krankheitshäufigkeit im Monat Dezember muß man in Rechnung stellen, daß diese im wesentlichen wohl auf den Rückgang der Krankenhausaufnahme in dieser Zeit in Zusammenhang mit dem Weihnachtsfest zurückzuführen ist.

Bemerkenswert ist, daß bei unseren Patienten in der Anamnese sehr häufig Erkrankungen mit Gelbsucht in der Umgebung verzeichnet sind.

ÄTIOLOGIE

Die Erkenntnis, daß es sich bei der Hepatitis epidemica um eine Viruserkrankung handelt, stammt erst aus den Jahren des zweiten Weltkrieges mit der ungeheuren Zunahme der Erkrankung in allen Teilen der Welt. Schon lange vorher war aber die Hepatitis epidemica als eine ansteckende Form der Gelbsucht bekannt, wenngleich sie als solche in den Lehr- und Handbüchern nur eine bescheidene Rolle spielte und von manchen Autoren wie EPPINGER überhaupt nicht anerkannt wurde.

Für die Virushepatitis sind bis jetzt zwei Viren bekannt. Das eine (nach STOKES IH oder A), das die epidemische Form hervorruft, kommt in erster Linie im Wasser und in der Nahrung als Trägersubstanz vor; das andere (nach STOKES SH oder B), das die Serumhepatitis oder den homologen Serumikterus erzeugt, wird parenteral übertragen.

Das Hepatitisvirus ist nach amerikanischen Autoren (LICHTMAN) extrem hitzebeständig, es widersteht Temperaturen von 56 bis 60°C für 30 bis 60 Minuten. Auf der anderen Seite bleibt es bei Kältetemperaturen von -60°C bis zu 8 Monaten aktiv. Es ist ultrafiltrabel und bleibt in trockenem Zustand bis zu 14 Monaten aktiv (McCALLUM und BRADLEY).

Nach NEEFE, GELLIS, STOKES und OLIPHANT bleibt das Hepatitisvirus in gefrorenem Material und bei Aufbewahrung bei 40°C mehrere Jahre aktiv. Es kann monatelang in Serum wirksam bleiben, dem Antiseptica zugesetzt werden. Durch einstündige Ultraviolettbestrahlung wird es jedoch unwirksam.

Chlorierung von mit Virus infiziertem Wasser schädigt zwar, aber inaktiviert nicht das Virus (NEEFE, STOKES, BATY, REINHOLD, FAIR, MORRIS, LM CHANG und ROEMER). In der präikterischen und zu Beginn der ikterischen Phase ist das Virus im Blut und im Stuhl nachweisbar und kann auf Menschen peroral oder parenteral übertragen werden. Wie lange das Virus im Blut kreist und im Stuhl ausgeschieden wird, läßt sich vorläufig noch nicht sagen.

Der Infektionsmodus unter natürlichen Verhältnissen ist der oral-intestinale Weg, und zwar durch eine Schmierinfektion. Der Schädigung und Funktionsstörung der Leberzellen geht eine Virämie voraus; dies steht im Gegensatz zu früheren Auffassungen, nach denen jeder Leberparenchymschaden durch Gallenstauung bedingt sein soll.

Der auftretende Ikterus ist also nicht mechanisch durch eine Verstopfung der Papilla Vateri mit einem katarhalischen Schleimpfropf bedingt, wie man früher annahm, sondern durch Schädigung und Zerfall des Lebergewebes selbst.

Nach BÜCHNER, PERRY, GROSS, TRAPLOVONA zeigt die Hepatitis epidemica an drei Stellen histologisch charakteristische Veränderungen: in den periportal-feldern, also den Glisson'schen Kapseln, an den Parenchymzellen der Leber und an den Mesenchymzellen der Leberläppchen.

Die ersten wahrzunehmenden mikroskopischen Umbildungen zeichnen sich an der Gestalt der großen Leberzellen ab, was dafür spricht, daß die Leberzellen Angriffspunkt und Sitz des Virus sind. Das histologische Bild der Virushepatitis kann voll entwickelt sein, ohne daß je ein Ikterus auftritt, was epidemiologisch und auch individuell-prognostisch bedeutungsvoll ist.

Unterschiede zwischen dem histologischen Bild der epidemischen Hepatitis und der hämatogenen Hepatitis bestehen ebensowenig wie zwischen der Hepatitis beim Kind und beim Erwachsenen.

Die Veränderungen der übrigen Organe beschränken sich nach SIEGMUND auf entzündlich resorptive Schwellungen der periportal-lymphknoten, Oedeme der Gallenblasenwand und verstreute Nekrosen an der quergestreiften Muskulatur. Nierenveränderungen wurden nicht beobachtet.

KRANKHEITSBILD UND VERLAUF

Nach den Infektionsversuchen an Freiwilligen beträgt die Inkubationszeit im Durchschnitt 21 Tage, sie wird aber vereinzelt auch länger angegeben. Nach dieser Inkubationszeit treten in der Regel Prodromalerscheinungen auf, die evident machen, daß es sich bei der Hepatitis epidemica nach C.D. De LANGEN um eine Allgemeinerkrankung des Organismus handelt, bei der die Gelbsucht nur ein fakultatives Symptom ist.

Im präikterischen Stadium sind Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Hinfälligkeit, schlechte Laune, auffallende Müdigkeit, Fieber und gastrointestinale Erscheinungen recht häufig.

Die Krankheitserscheinungen, die zur Hepatitis epidemica gehören, sind in typisch verlaufenden Fällen mannigfaltig. Beim Vergleich vieler Fälle überrascht aber die große Unregelmäßigkeit im Auftreten der einzelnen Symptome. Bei dem einen Kranken fehlt die initiale Fieberzacke, bei anderen das Erbrechen. Brechattacken können bei einer Dauer von 3 bis 4 Tagen so heftig und mit einer deutlichen Acidose verbunden sein, daß die Differentialdiagnose zum acetonämischen Erbrechen des Kindesalters oft schwierig ist und erst der weitere Verlauf, das Auftreten der Gelbsucht oder bei anikterischen Fällen der Nachweis von Leberfunktionsstörungen, die beim echten acetonämischen Erbrechen des Kindes fehlen, Klarheit bringt. Das häufige Symptom der Schmerzen im Oberbauch wird oft in die Magengegend lokalisiert. Beim Säugling findet sich häufig das Bild einer akuten Ernährungsstörung. Bei Schulkindern treten die Kopfschmerzen in den Vordergrund, die sich bis zu meningitisch-encephalitischen Erscheinungen mit Stauungspapille steigern können. Dabei ist der Liquordruck erhöht und manchmal läßt sich eine lymphocytäre Pleocytose nachweisen. Nach MAGNANELLI kann man bei diesem meningitischen Syndrom der Virushepatitis gelegentlich Reststickstoffsteigerungen im Blut feststellen. Es gibt auch in der Kindheit Hepatitisfälle, bei denen selbst bei genauer Beobachtung keinerlei Prodromalerscheinungen zu verzeichnen sind und die Gelbsucht das erste Zeichen der Hepatitis ist.

Nach den eigenen Feststellungen kann man sagen, daß besonders folgende Symptome in den Prodromalerscheinungen der Hepatitis epidemica vorkommen:

Symptome	%	Symptome	%
Appetitlosigkeit	71	auffallende Müdigkeit	19
Erbrechen	62	Übelkeit	18
Schmerzen im Oberbauch	47	Kopfschmerzen	15
Fieber über 38 ⁰	25	Durchfall	10
		abnormer Durst	8
		heller Stuhl	0,8

Die Kombination der anamnestisch erfaßten Symptome ist in der folgenden Tabelle enthalten:

		<u>Appetit schlecht</u>		<u>Appetit gut</u>	
		Fieber +	Fieber -	Fieber +	Fieber -
Erbrechen	Schmerzen +	5	17	4	12
	+ Schmerzen -	6	23	1	14
Erbrechen	Schmerzen +	5	15	3	2
	- Schmerzen -	9	14	1	1

Nach der Anamnese haben zahlreiche Kinder trotz gastrointestinaler Erscheinungen - insbesondere Erbrechen - eine gute Appetenz, während die Inappetenz in der Gruppe der Kinder mit Erbrechen nicht stärker war als in der Gruppe ohne Erbrechen.

	<u>Appetit schlecht</u>	<u>Appetit gut</u>	
Erbrechen +	51	31	62 %
Erbrechen -	43	7	37 %

Die Kombination der einzelnen anamnestisch erfragten führenden Symptome möchten wir im Hinblick auf das Fieber nur mit großer Zurückhaltung verwenden, weil wir nicht sicher sind, daß eine ausreichende Überwachung der Körpertemperatur vor der Klinikaufnahme erfolgte.

	Ohne Fieber			Mit Fieber		
	Appetit schlecht	Appetit gut		Appetit schlecht	Appetit gut	
Erbrechen +	40	26	5 %	11	5	12 %
Erbrechen -	29	3	24 %	14	4	13 %

Eine charakteristische Kombination von Initialsymptomen können wir auf Grund der uns zur Verfügung stehenden anamnestischen Angaben nicht postulieren.

Die präikterische Phase dauert bis zu 8 Tagen. Sie endet mit einem deutlichen Nachlassen des Krankheitsgefühls. Es schließt sich die ikterische Phase an, die entweder mit einer Verstärkung der Appetitlosigkeit, des Erbrechens, der gastrointestinalen Symptome, der Kopfschmerzen usw., oder aber gegenüber der präikterischen Phase mit einem Gefühl der Erleichterung beginnt. Das Auftreten des Ikterus eröffnet keinen neuen, umschriebenen Abschnitt im Krankheitsverlauf, sondern bedeutet nur ein graduelles Symptom der bereits bestehenden Leberbeeinträchtigung. Diese ist in der Regel schon in der präikterischen Zeit an der beim Kind deutlich erkennbaren Organvergrößerung und Verhärtung der Leber zu vermuten, die nach LOGAN eines der wichtigsten Symptome der Hepatitis im Kindesalter darstellt.

Manche Kliniker, wie GUTZEIT und HOLLER, stellten häufig eine Milzschwellung fest, andere (V.HOESSLIN, STUHLFAUTH) nur selten. Eine Milzschwellung wird oft bei der Hepatitis des Säuglings beobachtet.

Die Gelbsucht kann vom leichten Subikterus bis zur stärksten Gelbfärbung ausgeprägt sein, sie kann aber auch völlig ausbleiben. Neben der subikterischen oder ikterischen Verfärbung der Skleren wird manchmal eine Konjunktivitis beobachtet.

Man sieht, daß das beim Erwachsenen häufige Hautjucken beim Kind selten ist. EWERBECK beobachtete bei 178 Fällen nur 7 mal Hautjucken. Exantheme kommen selten vor. Manche Autoren haben katarrhalische Erscheinungen der Rachenschleimhaut beschrieben, die nach K.HERZBERG nicht als Viruseintritt oder -austritt gedeutet werden dürfen. Die Übertragungsversuche sprechen gegen einen solchen Infektionsweg. Es kommt bei Kindern recht häufig wenigstens vorübergehend zu einer deutlichen Bradycardie.

Bei Kindern sind die Allgemeinsymptome der ikterischen Phase nach Ansicht vieler Autoren, wie HORSTMANN, HAVENS und DEUTSCH, im Vergleich mit der Symptomatik der Hepatitis beim Erwachsenen geringer und auch die Ikterusdauer scheint nach diesen Autoren durchschnittlich kürzer zu sein (mittlere Dauer beim Kind 9 Tage, beim Erwachsenen 27 Tage). Bei anikterischem Verlauf klagen die Kinder nur über unklare Magen-Darm-Beschwerden, Appetitlosigkeit, Unbehagen. Erhöhte Temperatur kann bestehen. Durchfall, helle Stühle und besonders die Lebervergrößerung mit Meteorismus weisen auf die Krankheit hin. Eine Hilfe zur Diagnose können epidemiologische Gesichtspunkte (Kontakt, Geschwister, Kindergarten) und die Leberfunktionsproben darstellen. Rheumatoide Beschwerden sind im Verlauf von Hepatitis epidemica bei Kindern selten und treten fast nur bei älteren Kindern auf.

Dieser Pseudorheumatismus ist außer durch polyarthritische Beschwerden häufig durch Erkrankung des Articul. sacroilicus sowie durch den Spondylotropismus der Erreger gekennzeichnet. Die Ansiedlung derselben in den Zwischenwirbelscheiben kann bis etwa zum 25. Lebensjahr infolge ihrer bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Versorgung mit Blutgefäßen hämatogen erfolgen, später nur durch Übergreifen der Infektion aus der Nachbarschaft erklärt werden. Über den erkrankten Gelenken fehlt die Hautrötung. Es besteht Resistenz gegen Salizylsäure. Im Krankheitsverlauf sieht man gelegentlich generalisierte Ödeme und starke Ascitesbildung. STRIEDER berichtet über zwei Fälle von schwerer Hepatitis epidemica mit universellen Ödemen und Ascites. Als Ursachen dieser Erscheinungen werden diskutiert:

1. Stauung im Portalkreislauf durch intrahepatische Einengung des Gesamtvolumens der Portalvenen, hervorgerufen durch Leberzellnekrosen und Wucherungsvorgänge des Bindegewebsgefäßapparates und des Reticulo-endothelialsystems der Leber.
2. Serum-Eiweiß-Verschiebung, vor allem Hypalbuminämie.
3. Störung im Salz-Wasser-Haushalt als Folge von Stoffwechsel und Permeabilitätsänderung des erkrankten Leberparenchyms.
4. Mangelnde Zerstörung des antidiuretischen Prinzips durch die geschädigte Leber.
5. Beteiligung autoallergischer Vorgänge wie bei der akuten diffusen Glomerulonephritis.

Hämolytische Vorgänge im Verlaufe einer Hepatitis epidemica wurden mehrfach von vielen Autoren beschrieben. Im deutschen Schrifttum berichtete erstmals HEILMEYER darüber. KLARA WEISSE sah 4 Fälle unter 23 Säuglingen mit Hepatitis epidemica. BECKMANN beobachtete diese Komplikation auch beim Erwachsenen.

Diese vorwiegend während einer Hepatitis epidemica beobachtete hämolytische Anämie ist nach GERT KÖLLE wahrscheinlich auch pathogenetisch nicht identisch mit der posthepatitischen Hyperbilirubinämie. Nach SIEDE und MÜLLER scheint jedoch eine Störung im Bilirubinstoffwechsel selbst, unabhängig vom Erythrocytenzerfall, die Hyperbilirubinämie herbeizuführen. Nach NEUMANN und HOMMER wird dieses hämolytische Syndrom durch plötzlich entstandene Autohämoglobine ausgelöst.

Der größte Teil der klinischen Symptome wird nach GUTZEIT in wechselnder

örtlicher Häufigkeit angetroffen, woraus er auf ein Mitwirken örtlicher Zusatzbedingungen, wie Klima, Ernährung, Strapazen usw. schließt. Besonders ist dabei an ungewohnte Nahrung der verschiedensten Art in klimatisch ungewohnter Gegend zu denken.

LABORATORIUMSUNTERSUCHUNGEN BEI HEPATITIS EPIDEMICA

Auch bei der unkomplizierten Hepatitis kann der Bilirubinspiegel im Blut von normalen bis zu hohen Werten alle Zwischenstufen erreichen. Vorwiegend ist das direkt nachweisbare Bilirubin vermehrt.

Die Angaben über die obere Grenze der Norm des Serumbilirubins schwanken zwischen 1,1 mg/100 ml und 1,5 mg/100 ml, andererseits können Bilirubinwerte von 2,0 mg/100 ml klinisch noch unerkannt bleiben und so bei nur kurzdauernder Erhöhung zur Diagnose einer anikterischen Hepatitis führen. Bei einem Gesamtbilirubin von 1,5 bis 2,0 mg/100 ml im Serum kann der Bilirubinnachweis im Harn gelingen, und es wird Uro- bzw. Sterkobilinogen im Harn vermehrt ausgeschieden. Die Farbe des Harns kann in seltenen Fällen so eigentümlich werden, daß der Eindruck einer Hämaturie entsteht.

Meist tritt ein Ikterus bei Werten um 2,0 mg/100 ml Gesamtbilirubin im Serum auf. Nach Untersuchungen von CATEL kommt es bei einem Serumbilirubin von 6,5 mg/100 ml zu einem meßbaren Liquorbilirubin von 0,15 mg/100 ml, bei einem Serumbilirubin von 12,5 mg/100 ml soll es zu einer sichtbaren ikterischen Verfärbung des Liquors kommen.

Albuminurie wurde in 10 bis 15% der Fälle gefunden. Es können sogar im Sediment Erythrocyten auftreten, was EWERBECK bei 7 Kindern von 178 Hepatitisfällen beobachtet hat. Eine Leukocyturie wird häufiger beobachtet, ohne daß eine Cystitis besteht, d.h. bei fehlendem Bakteriennachweis, woraus man nach BENDA, RISSEL und STEFFENELLI wieder auf die Tatsache einer Allgemeininfektion durch das Virus schließen kann.

Der Stuhl wird mehr oder weniger entfärbt (lehmfarben). Diese Entfärbung beruht auf einer Abnahme des Gallenfarbstoffes und einer Zunahme des Fettgehaltes. Sie kann in manchen Fällen so hochgradig sein, daß sich Gallenfarbstoff nicht mehr im Stuhl nachweisen läßt, was natürlich nicht zu einer Korrektur der Diagnose führen darf, aber nach WALLGREN von einer gewissen prognostischen Bedeutung ist, weil es besonders die schweren Fälle sind, bei denen ein völliger Schwund des Gallenfarbstoffes im Stuhl bemerkt werden

kann. Aber auch bei leichteren Fällen kann die Farbstoffprobe im Stuhl abundant negativ ausfallen. LILLI PUDSCHIES berichtet über eine kleine Hausepidemie, die zum Teil ohne Ikterus verlief. Neben anderen Beobachtungen wurde besonders auf den "initialen weißen Stuhl" hingewiesen, der niemals ausblieb. Dieses Symptom diene als zuverlässiges Merkmal zur Feststellung des Erkrankungsbeginns und der Inkubationszeit, wie auch zur Abgrenzung der gesamten Epidemie.

Die Blutsenkung ist bei der Hepatitis epidemica zu Beginn der Krankheit nicht erhöht, steigt aber im Verlauf an und bleibt oft noch in der Rekonvaleszenz hoch.

Das weiße Blutbild zeigt im ikterischen Stadium in der Regel vermehrt einkernige Zellen. W.SIEDE nimmt an, daß diese Lymphoid- und Plasmazellen aus dem retikulären Grundgewebe der Milzfollikel und der Lymphdrüsen stammen und vielleicht auch von reticulo-endothelialen Elementen der Leber herzuleiten sind. Außerdem weist er darauf hin, daß diese Zellen noch besonders beim Drüsenfieber, aber auch bei Viruspneumonien, Röteln, Virusgrippe, Mumps und Herpes Zoster auftreten. Er bezeichnet diese Krankheiten als lymphotrope Viruskrankheiten, wertet diese mononukleäre Reaktion als weitgehend spezifisch für diese Viruskrankheiten und mißt dieser besonders bei der Hepatitis epidemica differentialdiagnostische Bedeutung gegenüber anderen Hepatiden zu.

Das rote Blutbild ist anfänglich unverändert, kann aber im weiteren Verlauf in das einer leichten sekundären Infektanämie übergehen. Nach LÜDIN kann es durch eine Reifestörung des Knochenmarks zu einer Makrocytose kommen. Im Knochenmark findet sich eine Linksverschiebung im roten und weißen System.

Eine wichtige Serumlabilitätsreaktion, die 1944 von F.N.McLAGAN angegeben wurde, ist die Thymol-Trübungsreaktion. Sie wird nicht allein bei Leberparenchymschäden sehr frühzeitig erhöht gefunden, sondern auch bei einer Reihe von Prozessen, die mit einer Erhöhung der β - und Gamma-Globuline einhergehen können. Ebenso können nach H.WACHTER und F.GABL auch ein vorübergehend erhöhter Gehalt des Serums an Lipoiden sowie die Temperatur der Umgebung einen positiven Ausfall der Probe (über 4 McLAGAN-Einheiten) bewirken.

Dennoch halten manche Autoren, wie H.RADL, W.BOSTJANCIC und S.GRUB-MÜLLER, die Thymolreaktion in der Leberdiagnostik wegen ihres verhältnis-

mäßig rasch auftretenden positiven Ausfalls im akuten Stadium einer Hepatitis, auch wegen der längeren Persistenz der erhöhten Werte nach der Normalisierung des Bilirubins, ferner wegen ihrer guten Abstufbarkeit und nicht zuletzt wegen ihrer technischen Einfachheit für eine wertvolle und wesentliche Probe.

Eine Erhöhung der Kolloidstabilität, d.h. verlängertes Koagulationsband (Ausflockung bei Röhrchen 7 1/2 und darüber) wird bei Kindern vor allem als Hinweis auf eine primäre Hepatopathie aufgefaßt werden können, während eine Verkürzung bei einer ikterischen Erkrankung im Kindesalter zunächst auf einen entzündlichen extrahepatischen Herd, gegebenenfalls auch auf eine Sepsis hinweisen könnte.

Über die Verschiebung der einzelnen Serumproteinfraktion leistet die Papierelektrophorese gut verwertbare Dienste. Bei der akuten Hepatitis werden meist eine mäßige Vermehrung der Beta- sowie eine stärkere Vermehrung der Gamma-Globuline bei noch normalen oder leicht verminderten Albuminwerten (unter 3,5 g/100 ml) gefunden, während das Bild einer Cirrhose durch eine starke Verminderung der Albumine und eine beträchtliche Vermehrung der Gamma-Globuline bei meist normalen Beta-Globulinwerten gekennzeichnet erscheint.

D.KNORR und I.E.WEHRHEIM berichten über das Verhalten der elektrophoretischen Serum-Lipoproteidfraction bei 93 Fällen von an Hepatitis epidemica erkrankten Kindern: Im Beginn der Erkrankung kommt es zu einem konstanten Abfall der α_1 -Lipoproteide, in vielen Fällen zu einem völligen Schwund dieser Fraktion.

Je nach der Schwere der Erkrankung hält bei normalem Verlauf die Erniedrigung 3 bis 6 Wochen, im Durchschnitt bei leichten Fällen 4 Wochen, bei mittelschweren 5 Wochen an. Bei sehr schweren Fällen von Hepatitis epidemica wurde nach Prednisongaben ein rascher Anstieg der α_1 -Lipoproteidfraction beobachtet. Die α_1 -Lipoproteiderniedrigung ist von einer Erhöhung der Beta-Lipoproteiderniedrigung begleitet. Das Verhältnis $\alpha_1 : \beta$ beträgt normalerweise 0,40 bis 0,80. Bei Leberfunktionsstörungen, besonders aber auch bei toxischen Leberzellschäden, erniedrigt sich diese Relation unter 0,40 bis zum Nullwert.

Die weitgehende Übereinstimmung der Lipoproteidelektrophoresebefunde bei Hepatitis epidemica zeigt, wie aus Beobachtungen von KNORR und WEHRHEIM hervorgeht, eine gute Verwertbarkeit dieser Serumanalyse für die Diagnose und Verlaufsbeurteilung der Leberschädigung und hat sich in der Kin-

der Klinik wegen der benötigten kleinen Serummenge und der relativ einfachen Technik als Routinemethode neben der Eiweißelektrophorese hervorragend bewährt.

Die Takata-Reaktion ist bei der Hepatitis epidemica während der ersten 6 Wochen im Durchschnitt noch nicht wieder normalisiert. Die Bromsulphateinprobe weist in der ersten und zweiten Woche nach Ikterusbeginn stärkere pathologische Werte auf. Der Serumeisenspiegel ist in den ersten 3 Wochen erheblich vermehrt, normalisiert sich durchschnittlich von der dritten Woche an. Die Zinksulfatreaktion zeigt in den ersten beiden Wochen etwas intensivere Ausschläge und liegt oberhalb der Norm.

In zunehmendem Maße haben die in den letzten Jahren in rascher Folge publizierten enzymatischen Methoden von F. WROBLEWSKI, A. KARMEN, J. S. LA DUE für die Laboratoriumsdiagnose der Hepatopathien Bedeutung gewonnen. Nachdem schon 1934 im klinischen Laboratorium die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase nach F. J. KING und A. ARMSTRONG zur Abtrennung parenchymatöser Gelbsuchtsformen vom Verschlussikterus geübt wurde (über 10 Einheiten nach KING), hat in den letzten Jahren die Bestimmung der Serumglutamatoxalacetattransaminase (SGOT), sowie der Serumglutamatpyruvattransaminase (SGPT), aber auch der 1-Phosphofructaldolase ebenfalls weitere Verbreitung gefunden.

Bei der akuten Hepatitis findet sich eine stark erhöhte SGOT-Aktivität im Serum, mit Werten in der Größenordnung von 800 E nach WROBLEWSKI und höher. Bei der akuten Hepatitis ist vor allem die SGPT-Aktivität stark gesteigert: Nach DeRITIS ist dies die einzige Erkrankung, bei der die SGPT-Aktivität im Serum höher ist als die der GOT. Ein SGOT:SGPT-Quotient von unter 1 (durchschnittlich 0,64) ist nach DeRITIS pathognomisch für die akute Hepatitis, während bei allen anderen Erkrankungen und auch beim Gesunden dieser "DeRITIS-Quotient" stets größer als 1 (im Durchschnitt 1,33) sein soll.

Eine weitere wichtige Möglichkeit zur Anwendung der Transaminasen-Bestimmung ist die Früherkennung einer Hepatitis: Bereits mehrere Tage bis Wochen vor dem klinischen Manifestwerden der Erkrankung (Ikterus usw.) kann hier die Aktivität der Transaminasen im Serum erhöht sein. Diese Erkenntnis wird vor allem in Amerika bei der Routineuntersuchung der Blutspender zur Vermeidung von Hepatitis-Übertragungen verwertet. Anikterische Hepatitiden werden ebenfalls zuverlässig mit diesem Test erfaßt, was besonders wichtig für Umgebungsuntersuchungen ist.

Der Transaminasen-Test ist ferner für die Verlaufkontrolle in idealer Weise ge-

eignet: Während die anderen Leberuntersuchungen erst dann positiv ausfallen, wenn bereits eine mehr oder minder starke Dekompensation, d.h. also Einschränkung der Funktion der Leber vorliegt, zeigt die Enzymaktivität im Serum synchron die akute Schädigung des Leberparenchyms an; die anderen Lebertests hinken demgegenüber zum Teil stark nach oder fallen gar normal aus. Dasselbe gilt sinngemäß beim Auftreten von Hepatitisrezidiven: In allen diesen Fällen kann man ein Wiederansteigen bereits normalisierter GOT- und GPT im Serum beobachten. Nach U. GERLACH dürfte die Bestimmung der Sorbitdehydrogenase (SDH) zunehmende Bedeutung gewinnen, die in normalem Serum nicht auftritt, deren meßbare Erhöhung aber bei akuten Leberparenchymschäden beobachtet werden konnte.

Gerinnungsphysiologische Untersuchungen sollten besonders schweren Fällen von akuter Hepatitis vorbehalten bleiben. Nach Beobachtungen von ROTTHAUWE und KOWALEWSKI zeigen sie bei normalem Verlauf keine charakteristischen Veränderungen. Im allgemeinen zeigen Prothrombin (Faktor II) und Faktor VII im Mittel an der unteren Grenze der Norm liegende Werte. Faktor V ist nur in besonders ungünstigen Fällen vermindert. Dies kann das Frühzeichen einer Cirrhose sein. Das heparinartige Antithrombin erwies sich als sehr empfindlich und ist bei der Hepatitis epidemica regelmäßig erhöht.

Der Aminosäurenstoffwechsel als ein Teilgebiet des gesamten Eiweißstoffwechsels ist in seiner Regulation weitgehend vom Funktionieren der Leber abhängig. Es steht daher zu erwarten, daß sich bei Erkrankungen des Leberparenchyms bemerkenswerte Abweichungen vom normalen Verhalten finden. Die Zusammenhänge zwischen Aminosäurestoffwechsel und Lebererkrankungen wurden bisher von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen Methoden studiert.

Nach Bestimmungen von L. HEIM und V. KAFFANKE über qualitative und quantitative Aminosäurenausscheidung im Harn bei Kindern mit Hepatitis epidemica ist zu sagen, daß eine strenge, für die Funktionsdiagnostik wichtige Parallelität und der Höhe der Aminosäurenausscheidung im Urin festzustellen ist. Bei Abnahme der Krankheitserscheinungen ist gleichzeitig ein Absinken der Urinaminosäuremenge und bei Zunahme der Krankheitserscheinungen ein umgekehrtes Verhalten zu beobachten.

Die verminderte Diurese bei Erkrankungen der Leber ist bereits seit hundert Jahren bekannt. Bei der Hepatitis epidemica besteht eine Oligurie bis zum Höhepunkt der Gelbsucht. Mit dem Abfall des Serumbilirubins und der Besserung des Allgemeinbefindens kommt es dann meist zu einer mehr oder weniger charakteristischen Polyurie, der sogenannten Crise polyurique. Auch bei

chronischen Lebererkrankungen kann eine Verminderung der Harnausscheidung beobachtet werden. Störungen im Wasserhaushalt sind ein unspezifisches Phänomen und können durch die verschiedensten patho-physiologischen Vorgänge ausgelöst werden. Eine Verminderung der Harnmenge kann bedingt sein durch erhöhte extrarenale Abgabe oder durch Retention von Wasser in den Geweben.

Die Untersuchung des Wasserhaushaltes bei der Hepatitis epidemica in Form des Volhardschen Wasserversuches ist nicht praktisch, da die Kranken häufig die relativ große Trinkmenge erbrechen. WOLLHEIM führte die Prüfung in Anlehnung an den Kaufmannschen Diureseversuch ein, wobei sechsmal in stündlichen Abständen 150 ml indifferenten Tee verabreicht werden. Vor dem Trinken wird die Blase entleert und die Urinmenge gemessen. Der Versuch muß in nüchternem Zustand und bei Bettruhe durchgeführt werden. Gesunde scheiden in der Zeit von 6 Stunden die gesamte zugeführte Flüssigkeitsmenge von 900 ml wieder aus. Durch die diureseanregende Wirkung wiederholten Trinkens kann auch eine überschießende Ausscheidung einsetzen. Eine Verminderung der Gesamtausscheidung auf weniger als 700 ml kann als sicher pathologisch gewertet werden. Bei offensichtlichen Störungen des Wasserhaushaltes anderer Natur (Herz- oder Nierenerkrankungen, endokrine Störungen) kann der Versuch nicht angewendet werden.

Bei Untersuchungen von D.HÄNDEL, die bei 59 Kindern mit akuter Hepatitis epidemica durchgeführt wurden, fiel der Wollheimsche Versuch in 51% der Fälle pathologisch aus. Die schweren Verlaufsformen, gemessen an der Dauer der Klinikbehandlung, zeigten häufiger einen pathologischen Ausfall. Zur Beurteilung des Verlaufs einer akuten Hepatitis und auch zur Diagnostik anikterischer oder chronischer Lebererkrankungen wird diese Probe als wertvolle Ergänzung empfohlen. Jedoch stimmen alle Autoren darin überein, daß dabei ein sehr unspezifisches Symptom geprüft wird. Zur Differentialdiagnostik ist diese Untersuchung nicht geeignet.

Seit Jahren waren bei Patienten mit infektiöser Hepatitis erhöhte Antistreptolysintiter gefunden worden. Experimentelle Untersuchungen hatten zu der Schlussfolgerung geführt, diese hohen Titer seien unspezifischer Natur, d.h. nicht durch Streptokokken verursacht.

W.EICHLSEDER hat die Frage gestellt, wie oft und in welcher Größenordnung solche unspezifischen Titererhöhungen bei der Hepatitis im Kindesalter zu erwarten sind. Er hat Untersuchungen an 41 Hepatitis-Patienten und 38 Kontrollpatienten mit Scharlach durchgeführt. Die Hälfte der Hepatitis-Patienten hatte kurz nach Ausbruch des Ikterus signifikant erhöhte (höher als 400 ASE) Anti-

streptolysintiter, während die weitaus größte Zahl der Scharlachpatienten normale Titer (unter 160 ASE) aufwiesen. Es wurden Titer bis zu 980 ASE beobachtet.

Die Durchführung aller bisher besprochenen Untersuchungen ist in der freien Praxis nur in Ausnahmefällen möglich und teilweise nur einem entsprechend eingerichteten Laboratorium vorbehalten. Der einfache Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harn erscheint auch in der Landpraxis durchführbar und sollte zumindest in Zeiten einer Hepatitisepidemie bei verdächtig erkrankten Patienten nicht unterlassen werden (Uro- bzw. Sterkobilinogennachweis mit der Ehrlichschen Aldehydprobe, Bilirubinnachweis durch die Jodprobe). Diese nicht schwierigen Untersuchungen ermöglichen es meist, selbst subakterische und anakterische Fälle von Hepatitis epidemica im Rahmen einer Epidemie zu diagnostizieren.

Eigene Beobachtungen:

Bei unseren 132 Fällen beobachteten wir etwa 120 Prodromalzeichen. Ein größerer Teil der Kinder hatte schon fast während der ganzen Inkubationszeit Krankheitszeichen gezeigt, deren Art Müdigkeit, Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen sowie Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Obstipation oder Durchfall, Temperaturerhöhung war. Drei Kinder wurden wegen acetonämischem Erbrechen in die Klinik aufgenommen. Erst einige Tage später trat der Ikterus auf. Zwei Kinder hatten sehr starke Bauchschmerzen und wurden wegen Verdacht auf Appendicitis in die Klinik eingewiesen. Ein Kind wurde sogar appendektomiert und erst nach der Operation wurde der Ikterus manifest. Einmal beobachteten wir einen 6-jährigen Jungen mit deutlichem Meningismus und Paresen aller vier Extremitäten. Das Kind wurde wegen Verdacht auf Poliomyelitis aufgenommen. Die Lumbalpunktion war unauffällig. Der Patient blieb im weiteren Verlauf afebril, zu Hause waren vorher aber Temperaturen bis 39 Grad beobachtet worden. Nach zwei Tagen wurde der Patient gelb, und es trat ein Ikterus der Skleren auf. Urobilinogen im Harn vermehrt, Gesamtbilirubin im Blut 3,5 mg%. Leber zwei Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Milz nicht vergrößert. Mit dem Auftreten des Ikterus haben die Paresen langsam nachgelassen.

Ein 13-jähriger Junge kam ebenfalls mit meningitischen Reizerscheinungen und leichter Bewußtseinstörung zur Aufnahme. Die Lumbalpunktion ergab einen normalen Befund. Erst drei Tage später wurde die Gelbsucht manifest.

Vor 1954 wurden an der Universitäts-Kinderklinik Mainz einige Säuglinge mit Hepatitis und gleichzeitig seröser Meningitis beobachtet.

Eine druckschmerzhaft vergrößerte Leber, belegte Zunge, dunkler Harn und weiße Stühle, Subikterus oder Ikterus der Skleren, der Haut waren die wesentlichen Symptome des ikterischen Stadiums. Demgegenüber waren generalisierte Drüenschwellungen (ein Fall mit Halsdrüenschwellung), Juckreiz, Gliederschmerzen (ein Fall) und flüchtige Exantheme (5 Fälle) bei unseren Patienten nicht so häufig. Eine Milzvergrößerung von einem halben bis zwei Querfinger wurde bei 24 Patienten beobachtet. Oft war mit dem Auftreten des Ikterus eine Besserung des Allgemeinbefindens verbunden. Der Ikterus selbst hielt individuell verschieden an (5 bis 18 Tage). Bei mehreren Kindern kam es nur zum Auftreten eines Subikterus, bei 3 Patienten mit pathologischen Leberbefunden trat kein Ikterus auf.

Für das Verhalten des Herzens und des Kreislaufs haben wir uns besonders bei unseren Fällen interessiert:

Die Pulsbestimmungen erfolgten morgens unmittelbar nach dem Erwachen der Kinder. Zur Auswertung kamen Durchschnittswerte der Pulsfrequenz, die an 7 aufeinanderfolgenden Tagen ermittelt worden waren. Bei 55 von insgesamt 132 Kindern war in den ersten Krankheitswochen eine Bradycardie festzustellen, davon waren 31 Jungen und 24 Mädchen. Die Bradycardie fanden wir vorwiegend bei älteren Patienten.

Alter	Zahl der Fälle	Ohne Bradycardie	Mit Bradycardie
bis 6 Monate	4	4	Ø
6-12 "	1	1	Ø
1 - 2 Jahre	6	6	Ø
2 - 3 "	6	6	Ø
3 - 4 "	6	6	Ø
4 - 5 "	21	21	Ø
5 - 6 "	15	8	7
6 - 7 "	20	10	10
7 - 8 "	11	6	5
8 - 9 "	10	4	6
9 - 10 "	9	1	8
10 - 11 "	10	2	8
11 - 12 "	9	2	7
12 - 13 "	2	Ø	2
13 - 14 "	1	Ø	1
14 - 15 "	1	Ø	1

Als Bradycardie wurden Pulsfrequenzen angesehen, die mindestens 20 Herzschläge pro Minute unter den Normalwerten lagen und im Laufe des Klinikaufenthaltes eine Normalisierungstendenz, d.h. Anstieg um mindestens 15 Pulsschläge/Minute erkennen ließen. Als Normalfrequenz legten wir unseren Untersuchungen folgende Werte zugrunde:

Alter		Pulsfrequenz
Jahr		Herzaktionen/Minute
1 - unter	2	110
2 - "	3	105
3 - "	4	100
4 - "	7	95
7 - "	11	90
11 - "	13	85 (männl.), 90 weibl.
13 - "	14	80 " 85 "

Wir fanden auch bei sehr hohem Bilirubinspiegel Patienten, die im gesamten Verlauf keine Bradycardie hatten. Bei den ikterischen Fällen waren Bilirubinwerte bis zu 18 mg% festzustellen. Der Thymoltest war in allen Fällen pathologisch, die Thymoltrübungsreaktion erreichte durchschnittlich während der zweiten Woche ihre Höchstwerte (bis zu 25 MacLagan-Einheiten). Erst im Laufe der 3. Woche machte sich die Tendenz zur Normalisierung bemerkbar.

Während das Serumbilirubin sehr rasch zur Norm zurückging, blieben die Thymolwerte am längsten erhöht. Die Takata-Reaktion zeigte bei unseren Fällen mehr oder weniger pathologische Werte. Wir haben bei 10% unserer Patienten trotz erhöhter Bilirubin und Thymol negative Takata-Reaktion beobachtet. Da in unserer Klinik bis 1959 bei der akuten Hepatitis keine Untersuchungen über das Verhalten der Enzymaktivitäten im Verlaufe der Erkrankung durchgeführt wurden, interessierte es uns, inwieweit bei Kindern entsprechende Veränderungen vorkommen. Deswegen haben wir in der Zeit vom Januar 1960 bis Dezember 1962 bei 62 Kindern, die wegen einer Hepatitis epidemica in unserer stationären Behandlung waren, die Krankengeschichten durchgesehen.

Zu Beginn der Erkrankung waren in allen Fällen die Transaminasen deutlich bis stark erhöht, und in allen Fällen hatten sich SGOT und SGPT bis zur 4. Woche normalisiert.

Wir bestätigen die Ergebnisse anderer Autoren, daß die SGOT und SGPT auch im Kindesalter deutliche und charakteristische Veränderungen bei der akuten Hepatitis zeigen und die Aktivitäten der Enzyme schon vor dem maximalen Anstieg des Serumbilirubins ihre höchsten Werte erreichen.

SÄUGLINGSHEPATITIS

Die Säuglingshepatitis nimmt im Rahmen der Hepatitis epidemica eine besondere Stellung ein. Da aber die Gesamtzahl der registrierten Erkrankungen verhältnismäßig gering ist, muß die Frage gestellt werden, ob bei der Hepatitis epidemica eine von der Mutter her diaplazentar erworbene Leihimmunität eine Rolle spielt. Daß aber eine Parallelität zwischen Zunahme der Erkrankungen im Erwachsenenalter und Zunahme der Erkrankungen im Säuglingsalter besteht, zeigen die epidemiologischen Verhältnisse. Im allgemeinen führt eine erhöhte Exposition zu einem Ansteigen der Erkrankungsfälle im Säuglingsalter (WEISSE). Es besteht die Meinung, daß hierbei mit einem besonders schweren Verlauf der Virusinfektion bzw. der Hepatitis gerechnet werden muß.

Karla WEISSE berichtete über 24 Fälle, unter denen auch schwere bzw. tödliche Erkrankungen zu verzeichnen sind. EWERBECK schreibt über einen selbst beobachteten Fall eines vier Monate alten Säuglings mit schwerer Verlaufsform und Exitus letalis.

Von den 20 Fällen von CRAIG sind 10 während der ersten Krankseins und zwei nach Entwicklung einer Cirrhose gestorben. Von den 9 Fällen von TRAISMAN haben nur vier überlebt.

HUBER berichtete ausführlich von 7 Fällen einer Hausepidemie, sowie von 4 außerhalb Erkrankten. Auffallend waren geringe oder fehlende Prodromalerscheinungen, geringer, gelegentlich leicht der Beobachtung entgehender Ikterus, geringes Krankheitsgefühl, langdauernde Leber- und Milzvergrößerung, häufiges Fehlen von Bilirubinämie und Urobilinogenurie, vorübergehende Senkung von Hämoglobin und Erythrocytenzahl. Stühle waren immer acholisch. Zwei Fälle starben an akuter gelber Leberatrophie, wahrscheinlich ein Fall an einer Lebercirrhose. Die Kontagiosität war mäßig.

Der Verlauf der normalen Säuglingshepatitis gleicht meistens dem Bild der Gelbsucht bei größeren Kindern, nur findet man häufiger eine Milzschwellung. Auch eine leichte sekundäre Anämie ist nicht selten. In einigen Fällen entwickelte sich ein akutes hämolytisches Syndrom (4 Fälle von 23 bei WEISSE). Normalerweise erkrankten die Säuglinge mit Appetitlosigkeit, Er-

brechen, Durchfällen und nach 3 bis 14 Tagen tritt der Ikterus auf. Die Stühle werden in der Regel acholisch, fett- und fettsäurehaltig. Es tritt Bilirubin im Urin auf, manchmal ist auch Urobilinogen in der Kälte positiv. Die Leberfunktionsproben lassen häufig im Stich. Nach DRAKE bewährt sich am besten die Thymolprobe und der Serumbilirubinwert.

Anikterische Verlaufsformen kommen vor (REWERTS, ZISCHE), sind wahrscheinlich weit häufiger als früher angenommen wurde, können aber aus Gründen der Schwierigkeit diagnostischer Maßnahmen bei Jüngsten und oft schwerkranken Kindern nur aus dem klinischen Bild heraus mit großer Wahrscheinlichkeit vermutet werden.

Nach dem eigenen Krankengut, das sich aber nur auf fünf Patienten beläuft, können wir nicht feststellen, daß der Verlauf sich durch entscheidende Besonderheiten von dem größerer Kinder unterscheidet. Anamnestisch war das Bild einer Ernährungsstörung mit Erbrechen, Durchfall und gelegentlich erhöhten Temperaturen feststellbar. Wir fanden neben einer Lebervergrößerung auch eine Milzschwellung, die Stühle waren acholisch und der Urin dunkel. Der Ikterus dauerte etwa 7 bis 10 Tage. Eine Gewichtsabnahme war anfänglich zu beobachten, der Serumbilirubinspiegel war leicht erhöht. Die Leberfunktionsproben sowie das Elektrophoresediagramm ergaben zu Anfang und bei der Entlassung keine pathologischen Befunde. BSG war im Bereich der Norm (bei nur einem Fall leicht beschleunigt). Das Blutbild zeigte mäßiggradige Leukocytose mit Linksverschiebung. In wenigen Tagen gingen die Erscheinungen zurück, Leber- und Milzvergrößerung bestanden noch nach Abklingen des Ikterus und gingen sehr langsam zurück. Die Kinder wurden bei Wohlbefinden nach Hause entlassen.

Differentialdiagnose: Bei ikterischen Fällen muß die Gallengangsatresie ausgeschlossen werden, was oft nicht ohne Laparotomie möglich ist. Auch der septische Ikterus, wie bei einer Nabelinfektion, ist auszuschließen. Das fällt vor allem dann schwer, wenn es zum hämorrhagischen Syndrom der Säuglingshepatitis (KRECMER) gekommen ist, was besonders bei jungen Säuglingen zu beobachten ist. Dabei treten an Rumpf und Extremitäten unter dem Bild einer Kapillartoxikose petechiale Blutungen und größere Hämorrhagien auf. Die Leukocyten sind normal oder vermehrt, schwere Fälle weisen eine Lymphopenie auf. Auch Thrombopenie wird beobachtet.

RIESENZELLENHEPATITIS

Riesenzellenhepatitis kommt wahrscheinlich durch eine diaplacentare Übertragung eines Hepatitisvirus vor. Nach den recht überzeugenden Befunden von GELLIS und Mitarbeitern sowie SCOTT und Mitarbeitern wird das Leiden offenbar durch das Hepatitisvirus B hervorgerufen. Dieses zirkuliert anscheinend im Blut der Mutter, ohne Symptome hervorzurufen. Dadurch, daß mehrere Kinder hintereinander an einer Riesenzellenhepatitis erkranken können, entsteht vielfach der Eindruck, daß eine erbliche Hepatopathie vorliegt. In SCHREIERS Beobachtungsgut zum Beispiel sind von vier Kindern einer Mutter drei an diesem Hepatistyp gestorben.

Für Riesenzellenhepatitis können auch andere Viruserkrankungen, Fehlbildungen der Gallengänge, Behandlung mit verschiedenen Drogen und Chemikalien, wie zum Beispiel PAS, Chlorpromazin und Gerbsäure, verantwortlich sein. Auch die Toxoplasmose kann in Frage kommen.

Die Riesenzellen sind als Ausdruck einer Zellschädigung zu deuten, die sich in der regenerationsfähigen fetalen Leber auf diese Weise äußert. Die Riesenzellenhepatitis kann ähnliche Symptome wie ein Morbus haemolyticus neonatorum erzeugen. Außer dem frühzeitigen Ikterus und Hepatosplenomegalie stellen sich Erythroblastose und thrombopenische Blutungen ein. Man kann auch Hirnmißbildungen häufig nachweisen. Ein großer Teil der Fälle verläuft tödlich, eine Ausheilung ist aber möglich, zum Teil kommt es zu einem Übergang in eine Lebercirrhose. In den Speicheldrüsen, Nieren, Lungen und in der Leber werden typische Riesenzellen gefunden, die auch gelegentlich in Urin, Speichel und Liquor nachweisbar sind. Nach STOWENS gibt es bei Riesenzellenhepatitis vier Verlaufsformen:

1. den rasch letalen Typ (Exitus in der Neugeburtsperiode),
2. die progrediente Form mit dem Tode im zweiten Lebensjahr,
3. den subchronischen Typ mit Übergang in Fibrose oder Cirrhose und
4. die gutartige Verlaufsform, welche nach neuen Zahlenangaben bei etwa 40% der Fälle auftreten dürfte.

Innerhalb einer 33-jährigen Beobachtungszeit in der Mayo-Klinik wurden bei 8 Säuglingen die Diagnose einer Neugeborenenhepatitis festgestellt. Innerhalb des ersten Lebensmonats war bei 7 Kindern eine Gelbsucht aufgetreten, ein Kind zeigte keinen Ikterus. Deutliche Vergrößerung der Leber wurde in 6,

Vergrößerung der Milz in drei Fällen beobachtet. Sichere Hinweise auf Erkrankungen der Mutter während oder vor der Schwangerschaft, Rh-Unverträglichkeit oder Mißbildungen der Gallenwege fanden sich nicht.

Die Kinder waren bis auf eines termingerecht geboren und in der ersten Lebenswoche klinisch unauffällig. In Probepunktaten und Probeexcisionen wurde die Diagnose Riesenzellenhepatitis festgestellt. Die Prognose war ungünstig; vier Kinder waren innerhalb von acht Monaten nach Ausbruch der Krankheit gestorben, 2 weitere zeigten eine fortschreitende Lebercirrhose, nur ein Kind blieb unauffällig.

SCHREIER hatte von 850 Fällen mit Hepatitis epidemica vier Patienten mit eindeutiger oder wahrscheinlicher Riesenzellenhepatitis beobachtet.

Amerikanische Autoren, zum Beispiel STOWENS, halten die Riesenzellenhepatitis schon seit einiger Zeit für die häufigste Form des hepatozellulären Ikterus im ersten Lebensjahr.

Ein selbst beobachteter Fall bot folgende Symptome: Der 16 Monate alte Junge (Zwillingskind) wurde wegen Hepatosplenomegalie unklarer Genese aufgenommen, nachdem er 6 Monate in einem anderen Krankenhaus anfänglich wegen Bronchitis stationär lag. Dort fiel die Leber- und Milzvergrößerung auf, die üblichen Leberfunktionsproben zeigten erhöhte Werte im Sinne einer Hepatitis.

Bei der Aufnahme war der Leib stark gebläht, Leber und Milz 3 Querfinger vergrößert, deutlicher Ikterus der Haut und Skleren, Bilirubinspiegel im Blut 7,2 mg% (direkt 4,6 mg%, indirekt 2,6 mg%), Thymol 10,5 E., Takata pathologisch, die Transaminase erhöht, erheblicher Ascites, der immer mehr zunahm. Die histologische Untersuchung einer Probeexcision aus der Leber ergab Veränderungen mit fortgeschrittenem cirrhotischem Umbau und Zeichen der Cholestase. Nach der Probeexcision verstärkte sich der Ikterus deutlich, der Ascites nahm schnell wieder zu und bald danach kam es zum Exitus. Der Sektionsbefund ergab keine weiteren diagnostischen Hinweise. Aus der Anamnese war uns bekannt, daß der andere Zwillingsbruder im Alter von zwei Monaten an einer Pneumonie gestorben ist. Es handelte sich ätiologisch wahrscheinlich um eine Virusinfektion, an der beide Kinder erkrankten.

DIE HÄMATOGENE HEPATITIS

Die hämatogene Hepatitis wird als eine besondere Krankheitseinheit neben der epidemischen Hepatitis und als zweite Viruserkrankung angenommen. Diese nach STOKES durch das Virus B hervorgerufene Hepatitisform ist in den letzten Jahren mehrfach an Kindern beobachtet worden.

Die Inkubationszeit bei der hämatogenen Hepatitis beträgt 70 bis 140 und mehr Tage, also über das Doppelte mehr als bei der epidemischen Hepatitis.

Eine hämatogene Hepatitis läßt sich durch intracutane, subcutane, intramuskuläre und intravenöse Injektionen des interogenen Serums, nicht aber durch nasale und orale Anwendung übertragen, wie durch Versuche an Freiwilligen nachgewiesen wurde. Es besteht keine gekreuzte Immunität zwischen hämatogener Hepatitis und Hepatitis epidemica. Das Virus B soll mindestens bis zu 5 Jahren im Blut eines Erkrankten übertragungsfähig sein und im Stuhl nicht ausgeschieden werden.

Der Verlauf bei Kindern entspricht nach Ansicht aller Autoren völlig dem beim erwachsenen Patienten. Sie tritt schon beim Säugling auf, wie es COCKBURN nach einer durchgeführten Masernprophylaxe mit Sammelplasma beobachtet hat. Von den 10 geschützten Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 18 bis 49 Monaten bekamen sieben eine schwere Gelbsucht und drei davon starben. Von den 60 Spendern des verwendeten Plasmas hatten keine Gelbsucht in der Vorgeschichte durchgemacht.

NEEFE konnte inzwischen nachweisen, daß es bei dem Hepatitisvirus ein asymptomatisches Blutstadium gibt, so daß man mit gesunden Virusträgern rechnen muß. Bei einigen dieser Virusträger konnte biotisch ein chronischer Leberschaden gefunden werden, der nach NEEFE wohl eine Entwicklungsmöglichkeit zur Lebercirrhose hin hat.

Die Letalität des Serum-Ikterus liegt wesentlich höher als die bei Hepatitis epidemica. Nach HERZBERG wurde in einer Statistik bei 124 Ikterusfällen nach Bluttransfusionen 17 Todesfälle an Gelbsucht angegeben. Auch das Virus des Serum-Ikterus ist sehr haltbar; es wird durch Erwärmen auf 56°C für eine Stunde nicht unschädlich gemacht und verträgt 0,25% Phenol oder Aufbewahren in getrocknetem Zustand bei Zimmertemperatur für Monate. Auch die Ultraviolettbestrahlung des Spenderplasmas ist kein sicherer Schutz vor der Serumhepatitis, da nach MURPHY und WORKMAN das Virus B anscheinend nicht zerstört wird.

Das klinische und auch pathologisch-anatomische Bild des Serum-Ikterus und der Hepatitis epidemica stimmen völlig überein.

Eigene Beobachtung: Ein 7-jähriger Junge wurde appendektomiert. Da bereits eine Perforation mit diffuser Peritonitis vorlag, war eine Bluttransfusion erforderlich. Der Junge blieb 9 Wochen stationär in der Klinik. Fünf Tage nach der Entlassung wurde der Junge appetitlos und klagte über Schwindelgefühl. Der Urin wurde dunkel und der Stuhl hell. Das Kind kam mit einem schweren Ikterus in unsere Klinik.

Die Leber war 3 1/2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar, Bilirubinspiegel im Blut 8,5 mg%. Es bestand eine starke Bilirubinurie, Urobilinogen im Urin war vermehrt. Takata und Thymolreaktion sprachen ebenfalls für eine Hepatitis. Da in der Umgebung des Kindes kein Ikterus bekannt war, könnte es sich bei dem Kind um eine hämatogene Hepatitis gehandelt haben, die möglicherweise durch eine Infektion über die Blutkonserve hervorgerufen wurde. Der Verlauf war nicht besonders schwer, der Junge hat sich ziemlich rasch erholt.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

In der präikterischen Phase ist es oft schwierig, die Hepatitis gegen eine Gastroenteritis, Appendicitis, Nabelkoliken, acetonämisches Erbrechen oder Cystopyelitis abzugrenzen. Eine Cholecystitis kommt bei Kindern differentialdiagnostisch selten in Frage. Wenn die Gelbfärbung vorhanden ist, sind andere Ikterusformen auszuschließen.

Der Ikterus prolongatus des Neugeborenen, eine fetale Erythroblastose mit einem Ikterus neonatorum gravis, sowie angeborene hämolytische Anämien werden wohl kaum in die Differentialdiagnose zur Hepatitis epidemica gestellt werden. Bei den erworbenen hämolytischen Anämien wird meist die Anämie im Vordergrund stehen. Das gleiche gilt auch für andere mit Gelbsucht einhergehende Blutkrankheiten. Die konstitutionelle Hyperbilirubinämie, der kongenitale, familiäre, nicht-hämolytische Ikterus mit Kernikterus, der chronische idiopathische Ikterus sind äußerst seltene Erkrankungen. Ein Ikterus kann bei Stoffwechselerkrankungen, wie Glykogenose und Lipoidosen auftreten, wobei vielleicht besonders die Galaktosämie Erwähnung verdient, außerdem bei parasitären Erkrankungen, wie Amöbendysenterie, Malaria, Toxoplasmose, sowie beim Morbus abortus Bang, bei Gelbfieber und bei der Zytomegalie.

Praktisch wichtig ist die Abtrennung von der WEISSschen Krankheit. Ein Ikterus kann nach verschiedenen Infektionskrankheiten, wie Pneumonie, Sepsis, Fleckfieber und Infektion mit monozytärer Reaktion (PFEIFFERSches Drüsenfieber) auftreten.

Bei der Lues wird zwischen einem wahrscheinlich allergisch-toxisch bedingten Frühikterus und einem Spätikterus unterschieden, der nicht durch eine Salvarsanschädigung bedingt sein muß, sondern auch eine Serumhepatitis sein könnte.

Von wesentlicher differentialdiagnostischer Bedeutung sind der extra- und intrahepatische Verschlußikterus. Drüsen, Tumoren, Gallensteine und Askariden können auch schon im Kindesalter auftreten. Außerdem können toxische oder alimentäre Hepatopathien bei Mangelernährungen, bei Ernährungsstörungen und durch Medikamente, wie Chlorpromazin, Thiouracil, Chinin, Sulfonamide, IHN und Megaphen Ursache eines Ikterus sein.

THERAPIE UND PROPHYLAXE

Die Behandlung der frischen Hepatitis epidemica bei Kindern sollte nach den eigenen Erfahrungen in erster Linie in einer strengen Bettruhe und einer ausgesprochen fettarmen Diät bestehen. Es hat sich dabei durchaus bewährt, daß man in der initialen Krankheitsphase die Kinder mit einer kohlenhydratreichen Diät, die nicht eiweißbetont ist, ernährte, während in der zweiten Krankheitsphase mit Rückkehr der Appetenz eine eiweißreiche, vitaminhaltige, fettarme Kost am verträglichsten erscheint. Den Fettgehalt sollte man bei Kindern dabei auf 30 g pro Tag unter Bevorzugung von Pflanzenfetten bzw. Ölen beschränken. Abgesehen von Milch und Butter sollte tierisches Fett in der Nahrung streng vermieden werden. Außerdem erscheint es zweckmäßig, alle blähenden Speisen zu meiden.

Diese Behandlung kann man durch die Gabe von Magnesium sulfuricum bzw. Karlsbader Salz ergänzen. Die Verwendung einer 15 - 20%igen Magnesium sulfuricum-Lösung oder einer entsprechenden Lösung von Karlsbader Salz, die vor den Mahlzeiten getrunken werden soll, hat sich vielfach bewährt. Dabei dürfte neben der abführenden Wirkung möglicherweise auch ein galletreibender Effekt in Frage kommen.

In der Regel kann mit diesen therapeutischen Maßnahmen bei der kindlichen Hepatitis auskommen. Außerdem kann man feucht-warme Packungen zwei- bis dreimal täglich im Anschluß an die Mahlzeiten anwenden.

Bei schweren Verlaufsformen haben wir Laevulose- und Glucose-Infusionen sowie Methionin oder Cholin zusätzlich gegeben. In neuerer Zeit wurde bei starker Hyperbilirubinämie auch Prednison bzw. Prednisolon in die Behandlung mit einbezogen. Der Wert dieser Behandlung ist aber durchaus noch nicht eindeutig aus den eigenen Beobachtungen und den Angaben in der Literatur zu erschließen. Dies gilt auch für die Behandlung des drohenden Lebercomas mittels endovasaler Aminosäurelösung.

SCHREIER hat seit dem Jahre 1947 an einem großen Krankenmaterial die Wirksamkeit der verschiedenen in der Hepatitistherapie verwendeten Medikamente, wie Methionin und Cholin, erprobt. Er konnte dabei, wie die meisten anderen kritisch eingestellten Autoren, feststellen, daß kein einziges, derzeit im Handel befindliches Therapeuticum in der Lage ist, den Ablauf einer kindlichen Hepatitis in mathematisch faßbarer Form günstig zu beeinflussen.

Von allen Medikamenten, welche in den letzten Jahrzehnten in die Lebertherapie Eingang gefunden haben, war nach SCHREIER zweifellos das Methionin nicht nur das ungeeignetste, sondern wohl sogar das gefährlichste. Man konnte feststellen, daß aus Methionin von den Darmbakterien hochtoxische Intermediärprodukte gebildet werden, wie das Methioninsulfoxyd und vor allem Merkaptane, die nicht nur die Leber alterieren, sie belasten dort die Entgiftungsvorgänge. Außerdem gelangen sie auch ins Zentralnervensystem, wo sie sogar elektroenzephalographische Veränderungen hervorrufen können. J. BEYREDER hat unter Cortisonbehandlung viermal soviel Rezidive, als in einer Kontrollgruppe beobachtet.

Bei Hyperbilirubinämien über 15 mg% wurde auch von SCHREIER in den letzten Jahren meist ein Prednison- oder Prednisolon-Präparat verabreicht. Dabei hat er festgestellt, daß vielfach dem raschen Abfall der Serumbilirubinwerte ein erneuter Anstieg folgt.

Karla WEISSE berichtet, daß bei akuter gelber Leberatrophie die Behandlung mit Cholinchlorid eine lebensrettende Wirkung hat. Die Verwendung von Laevulose und Glucose zur intravenösen Flüssigkeitszufuhr, sowie in begrenztem Umfange auch von Elektrolytlösung hat sich bisher am besten bewährt.

Bei der Behandlung der kindlichen Hepatitis sollte man wie beim Erwachsenen alle Substanzen vermeiden, die über die Leber entgiftet werden müssen. In der Regel kann man auf Beruhigungsmittel oder appetitanregende Präparate sehr wohl verzichten. In besonderen Fällen allerdings können diese eine Hilfe darstellen, wenn man eine entsprechende Auswahl trifft. Den Antibiotika

kommt sicher nur begrenzte Bedeutung in der Therapie der Hepatitis epidemica zu. Bei begleitenden bakteriellen Infektionskrankheiten wird man sich auf Penicillinpräparate Erycin oder bei fraglichen enteralen Infektionen auf Neomycin, Colistin oder Polymyxin per os beschränken.

Wenn man die vielseitigen therapeutischen Empfehlungen der letzten beiden Jahrzehnte kritisch wertet, so muß man feststellen, daß die Standardbehandlung mit Bettruhe, Diät und Karlsbader Salz nach wie vor im Mittelpunkt der therapeutischen Bemühungen stehen sollte. Nur bei besonders schweren Verlaufsformen erscheinen die Glucocorticoide bei der Behandlung der kindlichen Hepatitis angezeigt.

Prophylaxe:

Die Prophylaxe der Hepatitis epidemica ist mit menschlichem Gamma-Globulin in einer Dosis von 0,3 ml/kg Körpergewicht nach Ansicht vieler Autoren relativ sicher möglich, wenn man rechtzeitig in der Inkubation und nicht erst kurz vor Ausbruch der Gelbsucht injizieren kann. Der Schutz soll ungefähr 6 bis 8 Wochen anhalten. Manche Menschen erkranken unter diesem Schutz nur abortiv, was aber nach M.JUST genügen soll, um eine Immunität gegen die Hepatitis epidemica zu erzeugen.

Mit prophylaktischen Gammaglobulingaben wurden vor allem in den U.S.A. beträchtliche Erfahrungen gesammelt. Dabei hat die mehrjährige Beobachtung von Patienten, welche Gammaglobulin erhalten hatten, ergeben, daß diese Plasmaeiweißfraktion offenbar passiven und aktiven Schutz gegen Hepatitis zu verleihen vermag, denn es kommt nicht - wie bei anderen Infektionskrankheiten - nach dem Abbau der Antikörper zu einer erneuten Infektionsgefährdung, sondern es traten, wie zum Beispiel STOKES betont, auch nach vielen Jahren keine Hepatitiden bei den Geschützten auf. Es ist noch nicht klar, wie dieses Phänomen zweifelsfrei zu erklären ist. Für die epidemiologischen Bekämpfungsmaßnahmen sollen nach Möglichkeit die Hepatitiskranken von anderen Menschen getrennt in gesonderten Räumen untergebracht werden. Peinliche Sauberkeit muß bei ihnen und um sie herum herrschen. Dasselbe gilt für das Pflegepersonal. Der Stuhl muß als infektiös angesehen werden, daher ist er zu desinfizieren und zu beseitigen. Aus demselben Grunde ist der Sauberkeit der Toiletten größte Aufmerksamkeit zu schenken. Auf alle Fälle muß eine Verunreinigung von Nahrungsmitteln, Milch und Wasser vermieden werden. Da man nicht sicher weiß, wie lange das Virus im Blut und im Stuhl verbleibt, ist zu empfehlen, die Darmausscheidungen bis zu einem Monat nach Krankheitsbeginn als infektiös zu betrachten.

Amerikanische Autoren, zum Beispiel STOKES, empfehlen dringend, daß Kranke mit infektiöser Gelbsucht das Essen auf Papiertellern gereicht wird, damit letztere mit den Eßabfällen sofort verbrannt werden können. Besondere Vorsicht ist bei Blutentnahmen und allen sonstigen ärztlichen Eingriffen erforderlich.

Durch die jetzt wohl fast allgemein geübte Trockensterilisierung, beispielsweise von Kanülen, und die zunehmende Verwendung von nur einmal zu benützenden Spritzen und Nadeln dürfte die Inokulationshepatitis nunmehr weitgehend beherrscht sein.

Es bleibt aber noch die Übertragungsmöglichkeit durch Mischplasma oder durch Blut zu eliminieren. Nach SCHREIER ist unbedingt erforderlich, die Verwendung von Plasmakonserven auf das niedrigst mögliche Maß einzuschränken und jeden Blutspender auf das eventuelle Vorliegen einer subklinischen Hepatitis oder auf eine infektiöse Gelbsucht in der Anamnese zu untersuchen. Dafür hat sich besonders die Bestimmung der Glutaminsäure-Brenztraubensäuretransaminase bewährt. Allerdings scheint es auch völlig gesunde Virusträger, zumindest für den Typ B, zu geben; so kann selbst die Bestimmung der Aktivität dieses Fermentes im Plasma keine absolute Sicherheit gewährleisten (SCHREIER).

PROGNOSE UND SPÄTFOLGE DER HEPATITIS EPIDEMICA

Verlauf und Ausgang der Hepatitis epidemica im Kindesalter sind in der Regel als äußerst günstig zu bezeichnen. Unter der Therapie normalisieren sich die Leberfunktionsproben relativ rasch, die Leber nimmt normale Größe und Konsistenz an und im Durchschnitt können die Patienten nach 4 Wochen mit Leberdiät und körperlicher Schonung in häusliche Pflege entlassen werden. Allerdings ist eine spätere Kontrolle erforderlich. Ein geringer Teil der ausgeheilten Kranken bekommt ein Rezidiv. Auch die Rezidivfälle kommen fast immer zur Ausheilung.

Lilli PUDSCHIES beobachtete während einer kleinen Hausepidemie nur bei zwei Kindern echte Rezidive. Ein Kind wiederholte sogar seine alte Inkubationszeit mit 37 Tagen genau. Karla WEISSE konnte ein echtes Rezidiv bei einem 5 Wochen alten Säugling beobachten. KAJUTH berichtete ebenfalls über rezidivierende Hepatitis im Kindesalter. Von manchen Autoren, wie WALLGREN, STÖRMER, GUTZEIT und SIEDE, wurde so gut wie niemals

ein echtes Rezidiv beobachtet, während v. BERGMANN sie für möglich hält.

Nach FINDLAY besitzt das Hepatitisvirus die Neigung, im Organismus zu bleiben; es kann immer wieder von neuem die Leber befallen und Nekrosen setzen.

Nach AXENFELD-BRASS, KALK und STÖRMER handelt es sich um akute Exacerbationen, die der Ersterkrankung oft noch nach Monaten folgen können und demnach als Rezidive anzusehen sind. Nach MARTINI muß man mit der Annahme eines Rezidivs vorsichtig sein, wenn das beschwerdefreie Intervall mehr als zwölf Monate beträgt. Es besteht durchaus die Möglichkeit einer neuen Infektion mit einem anderen Virusstamm.

Wir konnten bei unseren Fällen zweimal eine Zweiterkrankung beobachten: Ein zwölfjähriger Junge hatte vier Monate vor Klinikaufnahme zu Hause eine Gelbsucht durchgemacht. Damals hatte von der Familie keiner eine Hepatitis. Im Ort war aber bereits Hepatitis aufgetreten. Das Kind hatte sich damals schnell erholt. Eine Woche vor der Aufnahme klagte der Junge wieder über Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Brechreiz. Er hatte drei Tage lang laufend erbrochen. Seit zwei Tagen verfärbte er sich wieder, wurde zunehmend gelb. Urin war seit einer Woche braun, Stuhl wurde gleichzeitig hell, leichtes Fieber. Vier andere Geschwister waren zur Zeit an Hepatitis erkrankt.

Befund: Starker Ikterus der Haut und der Skleren. Leber 1 1/2 Querfinger breit unter dem Rippenbogen, Konsistenz vermehrt. Bilirubinspiegel im Blut 4 mg%. Die üblichen klinischen Untersuchungen fielen im Sinne einer Hepatitis pathologisch aus. Das Kind erholte sich sehr rasch und konnte mit gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Bei einem anderen 5-jährigen Jungen war ebenfalls anamnestisch ein Ikterus ein paar Wochen vorher bekannt. Die Befunde sprachen wieder für eine Hepatitis. Das Kind erholte sich auch sehr schnell.

R. KLIMA und R. RIEDER haben bei umfangreichen Verlaufsuntersuchungen festgestellt, daß ungefähr 77% der akuten Virushepatitiden im Erwachsenenalter innerhalb von 6 Monaten ausheilen, bei 20% die Heilung protrahiert bis zu zwei Jahren verläuft und 3% in das chronische Stadium übergehen und meist progredient zur posthepatitischen Lebercirrhose führen.

V. ter MEULEN berichtet über die günstige Prognose der Hepatitis epidemica im Kindesalter; 169 Kinder wurden 1 bis 25 Jahre nach der Erkrankung auf Spätfolgen der Hepatitis epidemica untersucht. Von den bei Erwachsenen bekannten Folgezuständen wurden nur wenige gefunden: latente Hepatopathie, chro-

nische Hepatitis, intermittierende Hyperbilirubinämie, Cirrhose und auch dies in einem viel geringeren Maße. Allerdings berichtet V. ter MEULEN von einer Letalität von 2,9%, vorwiegend durch den Übergang einer Hepatitis epidemica in eine akute gelbe Leberatrophie.

AKUTE GELBE LEBERATROPHIE

Die Kinder werden ganz schnell bedrohlich krank, somnolent, der Ikterus wird besonders intensiv. Es können Hämorrhagien oder toxische Exantheme auftreten, die Körpertemperatur steigt an. Die vorher vergrößerte Leber wird kleiner und verschwindet unter dem Rippenbogen. Man findet häufig eine vergrößerte Milz. Nach motorischer Unruhe und profusum Erbrechen geht das klinische Erscheinungsbild in einen zunehmend soporösen Zustand und in das Coma hepaticum über.

Die Diagnose akute gelbe Leberatrophie stützt sich neben dem bedrohlichen klinischen Bild auf den typischen Geruch. Karla WEISSE spricht von einem "foetor hepaticus". Dieser Geruch ist so charakteristisch, daß nach WEISSE auf Grund dieses Phänomens allein die Diagnose akute Leberatrophie fest zu stellen ist. FREUDENBERG stellte auf Grund einer experimentellen Studie fest, daß der Geruch durch Abspaltung von Mercaptan aus Methionin entsteht.

Der ominöse Zustand kann tagelang andauern. Er führte früher fast immer zum Tode, eine Heilung ist aber jetzt möglich. WEISSE konnte sogar im Säuglingsalter bei 4 Kindern eine akute gelbe Leberatrophie beobachten, davon verstarb ein Säugling. Bei 178 Hepatitiskindern wurde von H. EWERBECK im ganzen nur zweimal eine akute gelbe Leberatrophie beobachtet.

BAUZA beobachtete sie unter 850 Kinderfällen fünfmal. Nach ALSTED kann die akute gelbe Leberatrophie in malignen Epidemien häufiger sein. Ihre Symptomatik ist nach Ansicht der meisten Autoren dieselbe wie bei Erwachsenen.

Eigene Beobachtung: Bei einem 4 1/2-jährigen Mädchen lag von Anfang an ein schwerer Hepatitisverlauf vor. Das Kind hatte öfter erbrochen, die Gelbsucht nahm rapide zu, der Leib war aufgetrieben, Leber als derber Tumor drei Querfinger breit unter dem Rippenbogen tastbar. Gesamtbilirubin im Blut 18,9 mg%, Thymol 25 Einheiten, Körpertemperatur um 38 Grad. In wenigen Tagen kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Das Kind wurde benommen und starb in einem Coma hepaticum. Die Sektion ergab eine akute gelbe Leberatrophie.

Nachuntersuchungen nach Hepatitis epidemica haben immer wieder gezeigt, daß die Funktionen der Leber in der Folge dieser Erkrankung langdauernd, ja bleibend gestört sein können. Nicht selten findet sich eine frühere Hepatitis in der Anamnese von Kranken, bei denen eine Lebercirrhose entdeckt wurde. Da aber bekannt ist, daß die Krankheit um so leichter zu verlaufen pflegt, je jünger der Kranke ist, sind für das Kindesalter eigene Kontrollen späterer Leberleiden nach Hepatitis erforderlich.

An TRZIONKAS Krankengut, das ein Alter von 0 bis 70 Jahren umspannt, wird deutlich, daß die Abheilungsquote mit steigendem Lebensalter sinkt. Ein deutlicher Abfall zeigt sich nach dem dritten Lebensjahrzehnt, wobei es in zunehmendem Alter häufiger zu chronischer Hepatitis und Cirrhose kommt.

Nach MARTINI wird die Bezeichnung der chronischen Hepatitis verwendet, wenn Störungen der Leberfunktion 12 bis 16 Monate nach Überstehen der akuten Hepatitis nachweisbar sind, oder wenn die bioptischen Befunde einen Umbau der Leberarchitektur anzeigen. Nach H.KALK und E.WILDHIRT ist die akute Virushepatitis aber sicher nicht die einzige Ursache für eine chronische Hepatitis. Manche Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, granulomatöse Hepatiden, wie bei Morbus Bang, Boeck, Tbc. und auch toxische Genese führen zu chronischen Verlaufsformen.

Die chronische Hepatitis kann, wie bioptische Untersuchungen gezeigt haben, noch ausheilen.

W.WELPER berichtet anhand einer Reihe von Beobachtungen und bioptischen Kontrollen, daß sich aus einer chronischen Hepatitis nur sehr langsam eine Cirrhose entwickeln kann. WELPER bestätigt auf Grund seiner Erfahrungen die schon mehrfach vertretene Meinung über die uneinheitliche Ätiologie der chronischen Hepatitis.

Wenn es sich bei der akuten Hepatitis in einem erheblichen Teil der Fälle auch um eine eindeutige Infektionskrankheit handelt, so muß bei der chronischen Form nach Ansicht von WELPER auf Grund verschiedener Eigentümlichkeiten auch an eine allergische Reaktion der Leber gedacht werden. Ob auch allergische Prozesse, insbesondere aus dem rheumatischen Formenkreis, zu einer echten chronischen Hepatitis führen können, wie dies SCHMENGLER beschrieben hat, muß vorerst noch dahingestellt werden.

Die Letalität der Virushepatitis wird schwankend zwischen 0,04 und 0,4% angegeben. Bei einzelnen Epidemien ist eine höhere Letalität beobachtet worden. Die Letalität bei unseren Fällen mit akuter Hepatitis liegt bei 1,5%. Die

Obduktion ergab eine akute gelbe Leberatrophie. Die verhältnismäßig hohe Letalität im eigenen Krankengut dürfte darauf zurückzuführen sein, daß vornehmlich Kinder mit schwerer Hepatitis zur Klinikaufnahme kamen.

BESPRECHUNG

Anhand von 132 eigenen Beobachtungen und Literaturzitaten wird die Hepatitis epidemica im Kindesalter besprochen. Die Erkrankungen an Hepatitis epidemica nehmen in den letzten Jahren in Europa besonders zu. Wenn die Hepatitis epidemica auch eine Kinderkrankheit genannt werden kann, so werden doch, vor allem im Krieg, auch Erwachsene davon betroffen. Ob mit zunehmend besseren hygienischen Verhältnissen eine Altersverschiebung eintreten wird, muß abgewartet werden.

Wenn heute auch die Frage der Ätiologie der Hepatitis epidemica im Sinne einer Virusinfektion klargestellt ist und man über die Eigenschaften des Virus, seine Resistenz gegenüber Hitzeeinwirkung usw., die Inkubationszeit und die Virusausscheidung bei den Patienten mit Hepatitis epidemica genau Bescheid weiß, so verbleiben eine Reihe von offenen Fragen, die sowohl theoretisches wie praktisches Interesse besitzen. Dies sind die Prodromalerscheinungen, die im Hinblick auf die anikterischen Verlaufsformen besonders Interesse verdienen.

Die Kontagiosität der Hepatitis epidemica scheint unserer Erfahrung nach nicht so groß zu sein wie zum Beispiel bei Masern und sich mehr auf das präikterische Stadium zu beschränken. Eine frühzeitige Isolierung des Erkrankten vermag die Infektionskette zu unterbrechen.

Über die Laboratoriumsuntersuchungen kann gesagt werden, daß bei unseren Erkrankungsfällen die Thymolwerte am längsten erhöht waren, während das Serumbilirubin sehr rasch zum Normwert zurückging. Die Thymoltrübungsreaktion erreichte durchschnittlich während der 2. Woche des Klinikaufenthaltes ihre Höchstwerte. Erst im Laufe der dritten Woche machte sich die Tendenz zur Normalisierung bemerkbar.

Die Enzyme zeigten im Gegensatz zu den Thymolwerten ihr Maximum bei Beginn der Erkrankung. In der Mehrzahl der Fälle waren sie zu Beginn der dritten Behandlungswoche auf Normalwerte abgesunken.

Für das Verhalten des Herzens und des Kreislaufs haben wir uns besonders bei

unseren Fällen interessiert: Bei 55 von insgesamt 132 Kindern war in den ersten Krankheitswochen eine Bradycardie festzustellen, davon 31 Jungen und 24 Mädchen. Die Bradycardien fanden wir vorwiegend bei den älteren Patienten. Wir fanden aber auch bei sehr hohem Bilirubinspiegel Patienten, die niemals eine Bradycardie hatten.

Wenn auch die Prognose im Kindesalter im allgemeinen günstig ist, so müssen doch vereinzelt tragische Ausgänge (zweimal in unserem Krankengut), vor allem mit einem Übergang in die akute gelbe Leberatrophie, verzeichnet werden. In der akuten Phase sind unbedingt Bettruhe und eine Leberschonkost notwendig, verbunden mit Wärmeapplikation in der Lebergegend.

Wenn auch verschiedene andere Erkrankungen mit einem Ikterus einhergehen können, so scheint doch die Differentialdiagnose der Hepatitis epidemica im Kindesalter nicht so mannigfaltig und schwierig zu sein wie bei Erwachsenen.

Erst wenn es möglich sein wird, bei der Hepatitis epidemica virologische und serologische Untersuchungen durchzuführen, werden besonders die Beziehungen dieser Erkrankung zur Serumhepatitis, die im Kindesalter nur höchst selten diagnostiziert wird, genau zu beurteilen sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- Anders, W.: Immunbiologische Informationen der Behringwerke A.G. "Die gelben Hefte" 3, Hepatitis infectiosa.
- Anders, W.; Th.Kima: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 73, 2, S.193 (Mai 1960)
- Beiglböck, W.: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 73, Heft 1, S.63 (April 1960)
- Beikert, A.: Kongreßblatt für die Innere Medizin, Juli 1961
- Benedikt, A.: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 79, Heft 3, S.226 (Aug. 1961)
- Eichsleder, W.: Zeitschrift von Kinderheilkunde, Bd. 84, S.489, 1960
- Ewerbeck, H.: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. 6, S.491-519, 1959
- Grumbach u. W.Kikerth: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Bd. 2, S.1366-1371, 1958
- Gülzow, M., N.Hennig, G.Katsch: Handbuch der Inneren Medizin von Baumann, F.Beckmann. 6.Aufl., Bd.3/3, S.705, 1953
- Hafemann, G.: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 79, Heft 1, S.162, 1961
- Harnack, G.A.V.: Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 70, S.10-25, 1951
- Händel, D.: Monatsschrift für Kinderheilkunde. Bd. 108, S.524, 1960
- Heim, L., V.Kaffanke: Annales Pediatrici. Bd. 185, S.348, 1955
- Heinrich, H.G., W.Köhler, K.Konitzer, G.Mohnike, K.Vetter:
Kongreßzentralblatt für die Innere Medizin, Bd. 224, Heft 1, S.46, 1961
- Herzberg, K.: Die ansteckende Krankheit von Max Gundel, 1950, 4.Aufl., S.833
- Huber, F.: Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 97, Heft 1, S.45, 1949-1950
- Jesersky, R.F.: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 77, Heft 1, S.45, 1961
- Jungel, Max B.: Archiv für Kinderheilkunde, 25.Heft, 1942
- Kellen, J., A.Jedlovsky: Kongreßzentralblatt für Innere Medizin, Bd. 227, Heft 1, S.39, 1961
- Knorr, D., I.E.Wehrheim: Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 85, S.308-316, 1961
- Kölle, Gert: Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 108, Heft 5, S.281-284, 1960

- MacDonald Tilley, J.H.: Kongreßzentralblatt für Innere Medizin, Bd. 227, Heft 1, S. 39, 1961
- Martini, G.A.: Die Prognose chronischer Erkrankungen von Friedrich Linneweh, S. 379, 1960
- Meulen ter, V.: Archiv für Kinderheilkunde, Bd. 163, S. 230, 1961
- Naldi, Zauli, Maria Luchetti: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde, Bd. 79, Heft 1, S. 162 (1961)
- Popper, H., M.B. u. F. Schaffner: Die Leber, S. 505, 1961
- Radl, H., W. Bostjancic, S. Grubmüller: Archiv für Kinderheilkunde, Bd. 166, Heft 2, Mai 1962
- Rothauwe, H.W., Sabina Kowalewski: Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 110, Heft 2, S. 1962
- Ruebner, B.: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde. Bd. 77, Heft 3, S. 236, März 1961
- Schorter, R.G., A.H. Baggenstoss, G.B. Logan: Zentralblatt für die gesamte Kinderheilkunde. Bd. 77, Heft 2, S. 163, 1961
- Schreier, K.: Deutsche Medizinische Wochenschrift, S. 1037, Mai 1963
- Siede, W.: Virushepatitis und Folgezustände (Johann Ambrosius Barth 1958)
- Stepanov, G.P.: Kongreßzentralblatt für Innere Medizin. Bd. 226, Heft 3, S. 264, 1961
- Strieder: Monatsschrift für Kinderheilkunde, Bd. 104, Heft 6, S. 290, 1956
- Sümegi, I.: Zentralblatt für Kinderheilkunde, Bd. 77, S. 163, Februar 1961
- Welper, W.: Kongreßblatt für Innere Medizin, Bd. 226, S. 44, 1961
- Weisse, K.: Zeitschrift für Kinderheilkunde, Bd. 71, S. 136-153, 1952

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Fritz Graser für die Überlassung des Themas und die bei der Bearbeitung gewährte Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. K. Weimar für seine wertvollen Ratschläge und die Durchsicht der Arbeit danken.

LEBENS LAUF

Am 21.8.1931 wurde ich als Tochter des Beamten Abutaleb Samii und seiner Ehefrau Schamzolsaman in Teheran/Iran geboren.

In den Jahren 1938 - 1944 besuchte ich eine Elementarschule in Teheran, dann von 1944 - 1950 das Gymnasium, das ich mit der Reifeprüfung und dem Naturwissenschaftlichen Certificat abschloß.

Im Oktober 1950 kam ich nach Paris und begann im Wintersemester 1950/51 das Studium der Medizin an der Sorbonne-Universität. Ich studierte dort 7 Semester.

Ende 1954 ging ich nach Deutschland mit dem Ziel, mein Medizinstudium abzuschließen und mich hier fortzubilden. Darauf absolvierte ich die klinischen Semester an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und legte hier im Juni 1959 das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1. Juli 1959 bis 30. November 1961 war ich an den Universitätskliniken Mainz als Pflichtassistentin beschäftigt.

Seit Januar 1962 bin ich bei Herrn Professor Dr. Köttgen in der Universitäts-Kinderklinik Mainz tätig.

Es ist mein Ziel, Fachärztin für Pädiatrie zu werden.

